

521.599

10521599

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009064 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/05,
31/165, 31/167, 31/245, 31/445, 33/04, A61P 19/02 //
(A61K 31/445, 31:245)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2002/000400

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juli 2002 (19.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MESTEX AG [CH/CH]; c/o Dr. Dominique Meyer,
Bellerivestrasse 49, 8008 Zurich (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEYER, Dominik
[CH/CH]; Bellerivestrasse 49, CH-8008 Zürich (CH).(74) Anwalt: LUSUARDI, Werther; Dr. Lusuardi AG,
Kreuzbühlstrasse 8, CH-8008 Zürich (CH).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: USE OF NEUROTOXIC SUBSTANCES FOR THE PRODUCTION OF A MEANS FOR THE TREATMENT OF JOINT
PAIN AND METHOD FOR APPLICATION OF SAID MEANS(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NEUROTOXISCHEN SUBSTANZEN FÜR DIE HERSTELLUNG EINES MITTELS
ZUR BEHANDLUNG VON GELENKSCHMERZEN UND VERFAHREN ZUR APPLIKATION DIESES MITTELS(57) Abstract: The invention relates to the use of neurotoxic substances which have a toxic effect, particularly for the axons and
nociceptive nerve endings and to the production of a means for the treatment of joint pain.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von neurotoxischen Substanzen, welche insbesondere für das Axon
und die nociceptiven Nervenendigungen toxisch wirken, für die Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Gelenkschmerzen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/009064 A1

Verwendung von neurotoxischen Substanzen für die Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Gelenkschmerzen und Verfahren zur Applikation dieses Mittels.

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von neurotoxischen Substanzen für die Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Gelenkschmerzen gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 und ein Verfahren zur Applikation dieses Mittels in den intrakapsulären Raum oder in den Gelenkschmierbeutel von Gelenken gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 40.

Von Gelenken ausgehende Schmerzen haben ihren Ursprung häufig im Bereich der Gelenkkapsel oder im gelenknahen Bereich des Knochens. Dabei können viele Ätiologien in Frage kommen, z.B. arthrotische oder arthritische Krankheitsformen, mechanische oder andere Reizung der gelenknahen Knochenoberfläche, Reizung oder Verletzung der Gelenksbandstrukturen, Infekte, autoimmune Prozesse, u.s.w.. In allen Fällen, welche im Rahmen dieser Erfindung von Interesse sind, gehen die entstehenden Schmerzen von nociceptiven Nervenfasern im gelenknahen Bereich aus. Nociceptive Nervenfasern werden auch als C-Fasern und A-delta Fasern bezeichnet. Wird in ein so erkranktes Gelenk eine analgetische Substanz (z.B. Lokalanästhetika oder Morphine) injiziert, so werden die Beschwerden des Patienten gelindert. Allerdings haben die heute gebräuchlichen Substanzen eine nur beschränkte Wirkdauer, weshalb die Beschwerden meistens zurückkehren.

Zur Therapie schmerzhaft erkrankter Gelenke werden heute generell folgende Verfahren angewendet:

- Physiotherapie/Bewegungstherapie
- Systemische analgetische/antiphlogistische Therapie (etc.)
- Lokale analgetische/antiphlogistische Verfahren (etc.)
- Operative Verfahren:
 - Arthroskopisch: Debridement, Gelenkstoilette, etc.
 - Offen/Mini-offen: Gelenkersatz, Gelenkversteifung, etc.

In der Literatur wurden auch schon eine Reihe von bekannten Substanzen zur Therapie schmerzhafter, entzündlicher Gelenke vorgeschlagen, insbesondere:

- Osmiumsäure oder radioaktive Substanzen wie Technetium 99, welche zu einer Synoviorthese führen;
- Injektion von Lokalanästhetika, Hyaluronsäurepräparaten (etc.)
- Injektion von Antiphlogistika
- Injektion von Kontrastmitteln zur Gelenksdiagnostik
- Gelenkspülung zur Gelenkstoilette
- Chemische, thermische, elektrische oder chirurgische Ablation der gelenksversorgenden Nerven.

Alle bisher verwendeten Substanzen und Verfahren führen nur zu einer relativ kurzfristigen oder unvollständigen Schmerzfreiheit oder verursachen bleibende Schädigungen am Gelenk.

So besteht beispielsweise beim bekannten Verfahren der Synoviorthese der Nachteil der Zerstörung der molekularen Strukturen, insbesondere Denaturierung der Proteine, welche im Prozess der Arthritis und z.T. auch Arthroseentwicklung als Entzündungsauslöser wirken. Dabei entsteht eine Fibrose der Gelenkkapsel welche weniger entzündlich und somit auch weniger schmerzhaft ist. Gleichzeitig wird durch die bei der Synoviorthese auftretende Fibrose des Gelenkes die zumeist vorhandene und dabei ebenfalls zu behandelnde Hyperämie vermindert, woraus sich ebenfalls therapeutischer Nutzen ergibt. Die fibrotische Vernarbung nach Synoviorthese kann aber zu einer verminderten Beweglichkeit des Gelenkes führen, sowie zu einer verminderten Produktion von Synovialflüssigkeit und zur Zerstörung des Gelenkknorpels. Diese unerwünschte Fibrose der Gelenkkapsel sollte vermieden und nur die sensible Innervation des Gelenkes ausgeschaltet werden.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde geeignete Substanzen zu suchen und ein Verfahren zur Injektion solcher Substanzen zu entwickeln, welche die für die Nociception verantwortlichen Nervenendigungen zur

längerdauernden Analgesie dauerhaft schädigen, ohne die gelenkfernen Strukturen zu gefährden.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit der Verwendung neurotoxischer Substanzen gemäss Anspruch 1 und einem Verfahren gemäss den Merkmalen des Anspruchs 40.

Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, eine neurotoxische, neurolytische, neuromuskuläre oder langfristig analgetische Substanz (im folgenden und insbesondere in den Patentansprüchen insgesamt als "neurotoxische" Substanz bezeichnet), in ein schmerzhaftes oder erkranktes Gelenk des Körpers bei Mensch oder Tier zu injizieren. Die Substanz kann entweder dort belassen werden oder nach einer gewissen Einwirkzeit wieder vollständig oder teilweise abgesogen werden. Die therapeutische Substanz diffundiert nun zu den sensiblen Nervenendigungen, welche direkt oder indirekt den Bereich des Gelenkes innervieren, hemmt oder schädigt diese prädominant und führt damit zu einer verminderten Wahrnehmung der Gelenkschmerzen. Dass Lokalanästhetika eine kurzzeitige lokalanästhetische Wirkung haben ist bekannt. Die Tatsache aber, dass hochkonzentrierte Lösungen bei Einbringung in die Gelenkhöhle selektive neurolytische Wirkung (neurotoxische) Wirkung entfalten können, hat sich überraschend offenbart. Neu an diesem Verfahren ist ferner, dass die Gelenkskapsel oder der Gelenkschmierbeutel dazu verwendet wird die Wirkung der therapeutischen Substanz auf den Ort der Schmerzentstehung zu konzentrieren und dadurch lokal eine höhere Konzentration der therapeutischen Substanz zu erlauben, als es ohne die schützende Gelenkskapsel oder den Gelenkschmierbeutel in der gleichen Konzentration und Verträglichkeit möglich wäre und gleichzeitig die Gefäss-/Nervenstrukturen und andere Strukturen in der Nähe des Gelenkes verhältnismässig zu schonen. Somit wird eine langfristige Linderung der vom dem erkrankten Band-Kapsel-Gelenk-Komplex ausgehenden Schmerzempfindung durch Hemmung oder Ausschaltung der Reizleitung erlangt. Dieses Verfahren kann sowohl präventiv oder therapeutisch angewandt werden. Gleichzeitig werden durch die desinfizierende Wirkung der neurotoxischen Substanz potentielle Infektionserreger abgetötet, ein Umstand, der auch therapeutisch genutzt werden kann.

Die Vorteile der erfindungsgemässen Verwendung der neurotoxischen Substanzen und des erfindungsgemässen Verfahrens zu deren Injektion in die Gelenkkapsel oder in den Gelenkschmierbeutel sind die folgenden:

- Die intraartikuläre Injektion von selektiv neurotoxischen Substanzen zur analgetischen Therapie von Gelenken führt zu einer weitgehenden Schonung der Kapsel-Bandstrukturen, der Synovia und der Knorpel-Knochenstrukturen und somit zur Erhaltung der physiologischen Verhältnisse.
- Die Nutzung der Gelenkkapsel als natürliche Grenze der Verteilung einer neurotoxischen Substanz.
- Die Wirkungsentfaltung der neurotoxischen Substanzen ist nicht von spezifischen neuronalen Epitopen abhängig.
- Das Verfahren ist durch Nicht-Spezialisten durchführbar.
- Das Verfahren ist mit einer dünnen, auch nicht-arthroskopischen Nadel durchführbar.
- Das Verfahren ist nicht infektionsgefährdend, im Gegensatz zum beliebten Verfahren der Cortisoninjektion, welches stark lokal infektionsfördernd ist, da Cortison lokal das Immunsystem hemmt.
- Das Verfahren führt zu einer sensiblen Denervation, d.h. einer Ausschaltung von schmerzleitenden Nerven.
- Erweiterung der Gelenksbeweglichkeit durch Aufhebung der schmerzhaften Bewegungseinschränkung im Gegensatz zur Synoviorthose, bei welcher durch die entstehende Kapselfibrose eine Bewegungseinschränkung erfolgt.
- Positive Vorbereitung für eine spätere Arthroplastik. Durch die sklerotisierende Wirkung der neurotoxischen Substanz (einerseits als Folge einer chemisch-biologischen Reaktion andererseits durch die mechanische Belastung bei der schmerzfreien Gelenksbenutzung) erhält der gelenknahe Knochen eine für den späteren Halt einer Prothese vorteilhaftere Struktur.
- Keine lokale Fettgewebeeresorption (Lipolyse)

Keine Schwächung von kollagenen Sehnen/Band/Kapsel-Strukturen.

Die Erfindung wird im folgenden für die Anwendung beim Menschen beschrieben, insbesondere beziehen sich die angegebenen Dosierungen auf die Humanapplikation. Die Erfindung eignet sich aber auch für den Veterinärbereich, wobei dort Anpassungen

in der Dosierung vorgenommen werden müssen in Abhängigkeit vom Körpergewicht des jeweiligen Tieres.

Als besonderes geeignete Substanzen zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Gelenkschmerzen haben sich die Lokalanästhetika erwiesen. Als besonders effizient wirkend haben sich hochkonzentrierte, jedoch normal dosierte Lokalanästhetika erwiesen (allein oder vorzugsweise in Kombination), z.B.

Lidocain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 6 %, max. Dosis von 500 mg;

Prilocain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %, max. Dosis von 600 mg;

Mepivacain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 5 %, max. Dosis von 500 mg; Bupivacain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 1,5 %, max. Dosis von 150 mg;

Levobupivacain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 5 %;

Ropivacain in einer Konzentration von über 2 %;

Etidocain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 2 %, max. Dosis von 300 mg;

Procain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %, max. Dosis von 600 mg;

Chlorprocain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %, max. Dosis von 800 mg. Levobupivacain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 5 %;

Ropivacain in einer Konzentration von über 2 %;

Etidocain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 2 %, max. Dosis von 300 mg;

Procain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %, max. Dosis von 600 mg;

Chlorprocain, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %, max. Dosis von 800 mg.

Tetracaine, vorzugsweise in einer Konzentration von über 4 %, max. Dosis von 100 mg.

Im weiteren auch die Lidocain-Verbindungen, z.B. Lidocain (8%) und seine Verbindungen in hoher Konzentration.

Als besonders wirksam haben sich Mischungen von zwei oder mehreren neurolytischen Substanzen erwiesen. So zum Beispiel die Kombination von zwei Lokalanästhetika, einem Lokalanästhetikum mit einem Bisulfit (z.B. Natriumbisulfit oder Kaliumbisulfit) oder beispielsweise einem Kresol, oder die Kombination von zwei Lokalanästhetika mit einem Bisulfit und / oder einem Kresol u.s.w..

Bei der Verwendung von Lokalanästhetika als neurotoxische Substanz haben sich saure Zusatzstoffe als wirkungsverstärkend erwiesen, so z.B. NaHSO_3 zu Chlorprocain. Dadurch wird der pH-Wert auf ca. 3 erniedrigt, was die erfindungsgemässe Wirkung des Lokalanästhetikums verstärkt.

Die oben aufgeführten erfindungsgemässen Substanzgruppen zeichnen sich durch folgende vorteilhafte Eigenschaften aus:

- Langzeitige Wirkung
- Einzeitig einsetzbar
- Systemisch nicht toxisch in wirksamer Dosis
- Prädominant neurotoxisch/-lytisch für sensible Fasern, weniger für proprioceptive Fasern und für motorische Fasern
- Schnell wirksam
- Nicht toxisch für Synovia
- Nicht toxisch für Knochen
- Nicht toxisch für Ligamente
- Nicht toxisch für Knorpel
- Nicht toxisch für Blutgefässe
- Nicht schmerzhaft bei Injektion
- Wenig oder reversibel schädlich bei Austritt aus der Gelenkscapsel
- Löslich und injizierbar
- Mit den gewünschten Zusatzstoffen vermischbar
- Bei Läsion von Motoneuronen Erholung möglich
- Nicht entzündungsfördernd
- Keimtötend
-

Bei einer speziellen Ausführungsform der Erfindung hat sich ein Zusatz von Phenol und Phenolderivate, einschliesslich von Analogen und pharmakologisch akzeptablen Salzen hiervon zu den Lokalanästhetika als vorteilhaft erwiesen. Von den Phenolderivate haben sich vorallem die Kresole, insbesondere ortho-, meta-, und para-Kresole und ihre Derivate als wirksam erwiesen. Von den Kresolderivate eignen sich vorallem die Chloro-Kresole, insbesondere das 2-Chloro-m-kresol, 3-Chloro-p-kresol,

4-Chloro-m-kresol, 3-Chloro-o-kresol, 6-Chloro-o-kresol, 2-Chloro-p-kresol, 5-Chloro-o-kresol, 6-Chloro-m-kresol und 4-Chloro-o-kresol.

Auch Eugenol und Thymol und ihre Derivate haben sich als wirksam erwiesen.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz ein Röntgenkontrastmittel, z.B. ein Bariumzusatz oder ein MRI-Kontrastmittel verwendet, so dass eine bildgebende Kontrolle der Verteilung der neurotoxischen Substanz im intrakapsulären Raum möglich ist.

Als Kontrastmittel können je nach Verfahren folgende Substanzen verwendet werden:

Röntgen, CT: Jodhaltige Substanzen, z.B. trijodierte Benzoate oder Iopamidol,

idealerweise 30 - 80g/100ml oder

z. B. 5 - 10% eines anderen Kontrastmittels, z.B. Barium.

MRI: z.B. Gadolinium, z.B. pro 1ml: 469,01mg Gadopentat Dimeglumid, 0,99mg Meglumin, 0,4mg Diethylentriamin-pentaacetat.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz eine antibiotische, desinfizierende und/oder sterilisierende Substanz beigelegt.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz ein visköser Zusatzstoff, z.B. Hyaluronsäure, vorzugsweise mit einer Konzentration von 0,1-10,0 mg/ml Injektionslösung verwendet, was zu einer mechanischen Gleitverbesserung des Gelenkes führt.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz ein Vasokonstriktor verwendet, vorzugsweise Adrenalin, Noradrenalin oder andere, ähnliche, vorzugsweise alpha-adrenerge Vasokonstriktoren. Mit Adrenalin kann die Gesamtdosis des Neurotoxins (d.g. für das periphere Nervensystems toxische Substanz) um zirka den Faktor 2 gesteigert werden, da so die systemische Wirkung durch die verminderte Resorption reduziert wird. Die Adrenalin-Konzentration kann 1:10'000 bis 1:80'000 bis 1:200'000 betragen. Die Gesamtdosis an Adrenalin liegt bei < 0,25 mg. Eine 50 ml Lösung von 1:200'000 Adrenalin enthält 0,25 mg Adrenalin.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz eine antiphlogistisch wirkende Substanz verwendet, z.B. nicht-steroidale Antirheumatika wie COX-2 Hemmer, Acetylsalicylsäure, u.s.w.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz ein Steroid verwendet, um beim allfälligen Auftreten einer entzündlichen Reaktion diese zu kontrollieren. Ausserdem kann man damit eine eher kausale Behandlung von schmerzhaften, entzündlichen Gelenkserkrankungen hinzufügen, welche die symptomatische, neurolytische Therapie unterstützt. Als besonders geeignet hat sich Betamethason erwiesen; z.B. 5 mg Betamethason als Dipropionat (kristalline Suspension) und 2 mg Betamethason als Dinatriumphosphat (Lösung in 1 ml, kann der total zu injizierenden Menge beigelegt werden). Diese Lösung ist äquivalent zu 45/23 mg Prednison/Prednisolon.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz Glycerin als Lösungsmittel verwendet. Glycerin besitzt ebenfalls neurotoxische Eigenschaften (insbesondere aber wenn es intraneural gespritzt wird). Im weiteren besitzt Glycerin eine Schmierfähigkeit für das Gelenkes, so dass auch eine physikalische Wirkung auftritt. Die Konzentration an Glycerin beträgt vorzugsweise zwischen 10 und 95 %.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zusätzlich zur neurotoxischen Substanz ein Analgetikum verwendet, um eine kurzzeitige Analgesie zu bewirken, für den Fall dass die neurolytische Wirkung sich verzögert und zuerst eine schmerzhafte Periode auftritt. Als besonders effizient wirkend haben sich hochkonzentrierte, jedoch normal dosierte Lokalanästhetika erwiesen, z.B. die weiter oben aufgeführten Substanzen.

Als Lösungsmedium kann anstelle von Glycerin auch Wasser, Kochsalzlösung, Sodiumiothalamate, Iophendylat, Ricin, Poly-Ethylenglycol oder Propylenglycol verwendet werden. Der Vorteil von Glycerin als Lösungsmittel ist, dass dieses hyperbar und an sich auch schon etwas neurotoxisch ist.

Einige Stoffe haben sich als wirkungsverstärkend für die neurotoxischen Substanzen erwiesen, so z.B. Antioxidantien, Preservative und Excipienten, insbesondere Natriumbisulfit ($> 0,2 \%$), NaHSO_3 , Ammonium-Verbindungen, wie Ammoniumsulfat $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2 – 10 (-30%), Polysorbat 80 (PS80) 0,025 mg/ml.

Die neurotoxische Substanz ist bevorzugt in einem körperverschmelzlichen Lösungsmittel gelöst und wird zweckmässigerweise in einer Volumenmenge injiziert, welche dem verfügbaren Platz im zu behandelnden Gelenk entspricht, so dass dieses prallvoll wird. Damit wird der Vorteil einer optimalen Verteilung der neurolytischen Substanz erreicht. Es ist aber auch möglich weniger Flüssigkeit zu injizieren, dann muss aber das Gelenk gut bewegt werden zur besseren Verteilung der neurolytischen Substanz.

Das in den intrakapsulären Bereich zu injizierende Flüssigkeitsvolumen kann von 0,1 bis 150 ml betragen. Für ein Fingergelenk genügen etwa max. 1ml, für das Schultergelenk max. 10 ml, für das Kniegelenk etwa 30 - 50 ml.

Die Dosierung der neurolytischen Substanz hängt von der deren absoluten Löslichkeit im gewählten Lösungsmedium ab. Einen wesentlichen Einfluss auf die Dosierung hat die Kapseldicke des betroffenen Gelenkes. Je dicker die Kapsel, desto höhere Konzentration oder Menge der neurolytischen Substanz ist notwendig.

Bei einer Verwendung von Chlorocresol als neurolytische Substanz in Glyzerin als körperverschmelzliches Lösungsmittel sollte zweckmässigerweise ein Mengenverhältnis von Chlorocresol : Glyzerin im Bereich von 1:5 bis 1:70, vorzugsweise von 1:40 bis 1:50 gewählt werden.

Bei einer Verwendung von Phenol in Glyzerin sollte zweckmässigerweise ein Konzentrationsbereich von 0,5 – 40,0 %, vorzugsweise von 3 - 12% gewählt werden.

Als vorteilhaft hat sich ein Zusatz zur neurotoxischen Substanz erwiesen, der die Permeation fördert, z.B. Dimethylsulfoxid .

Um die Erfindung besser zu verdeutlichen, werden nachstehend einige Beispiele vorteilhafter Ausführungsformen beschrieben.

Beispiel 1:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, Arthroskopie etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 40 ml einer Lösung von 8% Tetracain, 16% Lidocain und 1 % m-Chlor-kresol in Glycerin in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits 14 Stunden nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 2:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 20 ml einer Lösung von 0,8% Natriumbisulfit in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits wenige Tage nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 3:

Die injizierte Lösung entsprach derjenigen von Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass für das zu verwendende bildgebende Verfahren 5 ml eines sichtbaren Kontrastmittels (Iopamidol in einer Konzentration von 50g/100 ml) zugesetzt wurde, welches sich nach der Injektion innerhalb der Gelenkskapsel ausbreitete und so die Lage der Injektionsnadel und die Verteilung der therapeutischen Substanz innerhalb der Kapsel dokumentierte. Die in der injizierten Lösung enthaltene neurotoxische Substanz wurde unmittelbar nach erfolgter Injektion wieder abgesogen. Sie könnte aber auch nach einer definierten substanzabhängigen Einwirkzeit oder gar nicht wieder abgesogen werden. Der Patient verspürte bereits 15 Stunden nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 8 Monate an.

Beispiel 4:

Der Therapeut legte einen dünnen Infusionskatheter analog zu einem Epiduralkatheter in das betroffene Gelenk ein und injizierte mit einem Perfusor eine Mischung von 5% Tetracain, 12% Lidocain, 2 % Chlorkresol, 5 % Hydrocortison, 10 % Kontrastmittel und 66 % Glycerin in das betroffene Gelenk mit einer Rate von 1-10 ml/h während 12 h. Fakultativ legte er noch einen Abflusskatheter ein mit einem fakultativ definierten

Abflusswiderstand (z.B. 20 mm Hg), um einen Flüssigkeitsumsatz zu erreichen. Mit dieser Methode erreichte der Therapeut eine gleichmässige Infiltration des schmerzhaften Gelenkes, ohne grosse Konzentrationsspitzen. Ausserdem konnte so die Einwirkzeit besser definiert werden.

Bei einer nachfolgenden Arthroskopie nach 1, 2, 7, 14 und 28 d konnte gezeigt werden, dass nur sehr wenig entzündliches Gewebe vorhanden war. Der Patient verspürte bereits 12 Stunden nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 1 Jahr an.

Beispiel 5:

Nach Implantation einer Kniegelenkprothese injizierte der Therapeut 50 ml einer Mischung von 7% Tetracain, 15% Lidocain und 5 % Chlorcresol in Glycerin in die wieder verschlossene Gelenkskapsel. Dadurch konnten die postoperativen Schmerzen minimiert werden.

Beispiel 6:

Nach Implantation einer Hüftgelenkprothese injizierte der Therapeut 50 ml einer Mischung von 8% Tetracain, 16% Lidocain und 5 % Chlorcresol in Glycerin in den periprothetischen Bereich ohne Kapsel. Dadurch konnten die postoperativen Schmerzen minimiert werden.

Beispiel 7:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter septischer Lockerung einer Hüfttotalendoprothese konnte die neurotoxische Substanz (hier: 8% Tetracain, 16% Lidocain und 5 % Chorkresol in Glycerin) in die (Neo)-Kapsel um die Prothese gespritzt werden, was dazu führte, dass der Patient darauf eine dauerhafte (über ein Jahr) Linderung der Schmerzen innerhalb von wenigen (6-12) Stunden erfuhr. Ausserdem wurde die Infektion um die Prothese durch die Diffusion der neurotoxischen Substanz (welche ebenfalls antiseptisch wirkte) entlang des Prothesenschaftes und um die Pfanne stark eingedämmt und in einigen Fällen sogar komplett eliminiert werden. Fakultativ kann diese Behandlung mit systemisch verabreichten Antibiotika (z.B. mit Rifampicin 450 mg, Ciprofloxacin 750 mg) unterstützt werden.

Radiologisch konnte eine Konsolidierung der Knochensubstanz um die Prothese gezeigt werden.

Beispiel 8:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 40 ml einer Lösung von 20% Lidocain gemischt mit 0,6% Natriumbisulfit in physiologischer Kochsalzlösung in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 9:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 20 ml einer Lösung von 1% Bupivacain gemischt mit 6% Tetracain in physiologischer Kochsalzlösung in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 10:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 20 ml einer Lösung von 15% Lidocain gemischt mit 1% Bupivacain und 0,6% Natriumbisulfit in physiologischer Kochsalzlösung in den intrakapsulären Raum. Der Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 6 Monate an.

Beispiel 11:

Der Therapeut brachte unter fakultativer, simultaner (Bildwandler, CT, Sonographie, MRI, Arthroskopie etc.) oder nachträglicher (Röntgen, CT, MRI, Sonographie, etc.) bildgebender Kontrolle eine Spritzennadel in den Gelenksraum eines Kniegelenkes und injizierte 20 ml einer Lösung von 4% Tetracain gemischt mit 3% Chlorkresol und 0,6% Natriumbisulfit in physiologischer Kochsalzlösung in den intrakapsulären Raum. Der

Patient verspürte bereits wenige Minuten nach dem Eingriff deutliche Linderung seiner Beschwerden. Diese hielt für über 8 Monate an.

Beispiel 12:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter Kapsulitis von Gelenken (z. B. „Frozen shoulder“) wurde eine Mischung von 8 % Tetracain und 2 % Chloro-kresol in physiologischer Kochsalzlösung in das Gelenk injiziert. Wiederum konnte die Verteilung der Substanz, bei Zusatz der entsprechenden Kontrastmittel bildgebend kontrolliert werden. Fakultativ wurde eine antiphlogistisch wirksame Substanz beigemischt. Wenige Minuten nach der Injektion liessen die Schmerzen dauerhaft nach, so dass der Patient mit Physiotherapie die durch die Kapsulitis verlorene Beweglichkeit wiedergewann. Bei dieser Anwendung ist manchmal lediglich eine vorübergehende Analgesie (2-3 Wochen) gewünscht, weshalb hier die Konzentration der neurotoxischen Substanz eher tief gehalten wurde

Beispiel 13:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter Kapsulitis von Gelenken wurde eine Mischung von 8 % Tetracain und 16 % Lidocain in physiologischer Kochsalzlösung in das Gelenk injiziert. Wenige Minuten nach der Injektion liessen die Schmerzen dauerhaft nach, so dass der Patient mit Physiotherapie die durch die Kapsulitis verlorene Beweglichkeit wiedergewann.

Beispiel 14:

Bei einem Patienten mit schmerzhafter Kapsulitis von Gelenken wurde eine Mischung von 16 % Lidocain und 3 % Chloro-kresol in physiologischer Kochsalzlösung in das Gelenk injiziert. Wenige Minuten nach der Injektion liessen die Schmerzen dauerhaft nach, so dass der Patient mit Physiotherapie die durch die Kapsulitis verlorene Beweglichkeit wiedergewann.

Beispiel 15:

Der Therapeut injizierte in einen chronisch entzündeten Schleimbeutel (Bursa trochanterica) über den Trochanter major der Hüfte 5 ml einer neurotoxischen Substanz bestehend aus 8% Tetracain, 8 % Chlorkresol und 40 mg Cortison in Glycerin als

Lösungsmittel. Innerhalb von 60 Minuten verschwanden die Beschwerden des Patienten, der mehrere Jahre an dieser Stelle beschwerdefrei blieb.

Beispiel 16:

Der Therapeut injizierte in einen chronisch entzündeten Schleimbeutel (Bursa trochanterica) über den Trochanter major der Hüfte 5 ml einer neurotoxischen Substanz bestehend aus 12% Lidocain, 7 % Chlorkresol und 40 mg Cortison in Glycerin als Lösungsmittel. Innerhalb von 60 Minuten verschwanden die Beschwerden des Patienten, der mehrere Jahre an dieser Stelle beschwerdefrei blieb.

Beispiel 17:

Der Therapeut injizierte 1 ml einer neurotoxischen Substanz bestehend aus 15 % Lidocain, Adrenalin (1:10'000 auf die Gesamtlösung bezogen) sowie 5 % Kontrastmittel in physiologischer Kochsalzlösung als Lösungsmittel in ein schmerzhaftes, arthrotisches Fingergelenk. Nach circa 15 Minuten verschwanden die Beschwerden des Patienten für mehrere Monate. Die korrekte Position der Injektionsnadel konnte mittels des Kontrastmittels dokumentiert werden.

Beispiel 18:

Der Therapeut injizierte eine Mischung aus 5 % Chlorkresol, 10 % Lidocain sowie Vinkristin in einer Menge von 0,7 mg in Glycerin als Lösungsmittel. Diese Mischung zeigte eine besonders nachhaltige Wirksamkeit, da ihre Komponenten die zu schädigenden Nerven auf verschiedene Weise verletzen. Die Wirkung des Chlorkresols besteht darin, dass es die Nervenmembran auflöst, diejenige des Lidocains, dass es die Nerven über irreversible Rezeptblockierung, sowie über toxische intrazelluläre Ca-Freisetzung zerstört und diejenige des Vinkristin, dass es die Nervenregeneration dauerhaft verhindert und den axonalen Transport inhibiert.

Beispiel 19:

Der Therapeut injizierte eine Mischung aus 5 % Chlorkresol, 10 % Lidocain, Vinkristin in einer Menge von 0,7 mg, Adrenalin (1:15'000 auf die Gesamtlösung bezogen) und 10 % Kontrastmittel in Glycerin als Lösungsmittel. Diese Mischung erwies sich als besonders wirkungsvoll für die dauerhafte Nervenzerstörung.

Patentansprüche

1. Verwendung von neurotoxischen Substanzen für die Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Gelenkschmerzen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxischen Substanzen prädominant toxisch für schmerzleitende (nociceptive) Nervenfasern sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxischen Substanzen aus derjenigen Gruppe ausgewählt sind, welche für das Axon und die nociceptiven Nervenendigungen toxisch sind.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxischen Substanzen für motorische und für proprioceptive Nervenfasern weniger neurotoxisch sind als für sensible Nervenfasern.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxischen Substanzen eine Lokalanästhetikum oder eine Mischung mehrerer Lokalanästhetika ist.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum zusammen mit einem sauren, den pH-Wert senkenden Zusatzstoff verwendet wird.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Zusatzstoff ein Bisulfit, vorzugsweise Natriumbisulfit (NaHSO_3) ist.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Zusatzstoff in einer Konzentration von mindestens 1 Gew.%, vorzugsweise mindestens 2 Gew.% vorhanden ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert senkende Zusatzstoff den pH-Wert des Mittels auf unter 3,5, vorzugsweise unter 3,2 absenkt.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 9 gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum ein Amid ist.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Lidocain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 6 %.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Prilocain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Mepivacain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 5 %.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Bupivacain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 1,5 %.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Levobupivacain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 5 %.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Ropivacain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 2 %.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Etidocain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 2 %.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Procain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %.
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Chlorprocain ist, vorzugsweise in einer Konzentration von über 3 %.
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum Tetracain oder ein substituiertes Tetracain, vorzugsweise N-Butyl-tetracain ist.
21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von über 4 %, vorzugsweise von über 6 % verwendet wird.
22. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von über 6 %, vorzugsweise von über 8 % verwendet wird.
23. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischung von mindestens zwei verschiedenen Lokalanästhetika verwendet wird, vorzugsweise zusammen mit einem Bisulfit oder anderen pH-senkenden Substanzen.
24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischung von drei oder vier Lokalanästhetika verwendet wird.
25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischung von Tetracain und Bupivacain verwendet wird.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Lokalanästhetikum in einer reinen enantiomeren Form verwendet wird.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass, dass die neurotoxischen Substanzen zur folgenden Gruppe gehören: Bisulfite, vorzugsweise Alkalibisulfite.
28. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zum Lokalanästhetikum ein Phenol oder ein Phenolderivat einschliesslich von Analogen und pharmakologisch akzeptablen Salzen hiervon verwendet wird.
29. Verwendung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Phenolderivate zur Gruppe der Kresole, insbesondere ortho-, meta, und para-Kresole und ihrer Derivate gehören.
30. Verwendung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Kresolderivate die Chloro-Kresole umfassen, insbesondere 2-Chloro-m-kresol, 3-Chloro-p-kresol, 4-Chloro-m-kresol, 3-Chloro-o-kresol, 6-Chloro-o-kresol, 2-Chloro-p-kresol, 5-Chloro-o-kresol, 6-Chloro-m-kresol und 4-Chloro-o-kresol.
31. Verwendung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Phenolderivate zur Gruppe der Eugenole und seiner Derivate gehören.
32. Verwendung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Phenolderivate zur Gruppe der Thymole und seiner Derivate gehören.
33. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu den neurotoxischen Substanzen ein Röntgenkontrastmittel verwendet wird, vorzugsweise gadoliniumhaltige, jodhaltige oder bariumhaltige Substanzen.
34. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu den neurotoxischen Substanzen Glyzerin verwendet wird, vorzugsweise in einer Konzentration von 10 bis 95 Gew.-Prozent.
35. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu den neurotoxischen Substanzen Steroide verwendet werden.

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu den neurotoxischen Substanzen ein Vasokonstriktor verwendet wird, vorzugsweise Adrenalin, Noradrenalin, Phenylephrin oder Ornipressin.
37. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxischen Substanzen in einem körperverträglichen Lösungsmittel gelöst sind, vorzugsweise Glyzerin, Iophendylat oder Propylenglykol.
38. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxischen Substanzen zur Denervation oder Neurolyse in den degenerativ erkrankten Gelenken verwendet werden.
39. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zur neurotoxischen Substanz ein Permeationsförderer, vorzugsweise Dimethylsulfoxid verwendet wird.
40. Verfahren zur Behandlung von Gelenkschmerzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine neurotoxische Substanz in den intrakapsulären Bereich oder in den Gelenkschmierbeutel des von Schmerzen betroffenen Gelenkes injiziert wird.
41. Verfahren zur Behandlung von Gelenkschmerzen nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die neurotoxische Substanz in einem körperverträglichen Lösungsmittel gelöst ist und vorzugsweise ein Flüssigkeitsvolumen von 0,1 bis 150 ml in den intrakapsulären Bereich oder in den Gelenkschmierbeutel des von Schmerzen betroffenen Gelenkes injiziert wird.
42. Verfahren nach Anspruch 40 oder 41, dadurch gekennzeichnet, dass die nociceptiven Nervenfasern durch die neurotoxische Substanz für mindestens 14 Tage, vorzugsweise mindestens 8 Wochen schmerzunempfindlich gemacht werden.

43. Verfahren nach einem der Ansprüche 40 bis 42, dadurch gekennzeichnet, dass neurotoxische Substanz in einer solchen Konzentration verwendet wird, dass eine Neurolyse auftritt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/02/00400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/05 A61K31/165 A61K31/167 A61K31/245 A61K31/445
 A61K33/04 A61P19/02 //(A61K31/445,31:245)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 00172 A (SANDERS IRA) 3 January 2002 (2002-01-03) page 12, line 20; claim 1; example 36 page 26, line 17	1-43
X	WO 01 78760 A (CUI MINGLEI ;AOKI KEI ROGER (US); JENKINS STEPHEN (US); ALLERGAN S) 25 October 2001 (2001-10-25) page 1, line 10 - line 15; example 7 page 35, line 10-26 --- -/--	1-43

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2003

Date of mailing of the international search report

08/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/02/00400

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CRUWYS S C ET AL: "SENSORY DENERVATION WITH CAPSAICIN ATTENUATES INFLAMMATION AND NOCICEPTION IN ARTHRITIC RATS" NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE, vol. 193, no. 3, 1995, pages 205-207, XP001013442 ISSN: 0304-3940 abstract ---	1-43
X	WO 99 01114 A (EURO CELTIQUE SA ;DONIGI GALE DONNA (US); CHASIN MARK (US); GOLDEN) 14 January 1999 (1999-01-14) page 6, line 25 -page 7, line 30; claims 1,8,15,18 ---	1-43
X	WO 00 61152 A (BRANDSSON SVEINBJOERN ;HEDNER THOMAS (SE); HEL AB (SE); KARLSSON J) 19 October 2000 (2000-10-19) claims 1-21 ---	1-43
X	WO 01 02015 A (UNIV GEORGIA RES FOUNDATION IN) 11 January 2001 (2001-01-11) page 10, line 7 - line 11; claims 1-71; examples 6-8,13,18 ---	1-43
X	US 3 368 937 A (MACEK THOMAS J ET AL) 13 February 1968 (1968-02-13) column 1, line 1 - line 40; claims 1-12; examples 8-10 ---	1-43
X	US 4 851 442 A (WATSON W KEITH R) 25 July 1989 (1989-07-25) claims 1-6 ---	1-43
X	CALVILLO O ET AL: "NEUROAUGMENTATION IN THE MANAGEMENT OF SACROILIAC JOINT PAIN REPORT OF TWO CASES" SPINE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 23, no. 9, 1 May 1998 (1998-05-01), pages 1069-1072, XP001013345 the whole document ---	1-43
X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; ULSETH E.: "Nerve blocks for chronic pain." retrieved from STN Database accession no. 79200943 XP002232748 abstract & TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LAEGEFORENING, (1979) 19-21/- (930-932+955). CODEN: TNLAAH, ---	1-43

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/02/00400

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 657 764 A (ARIAS-ALVAREZ ANTONIO J) 14 April 1987 (1987-04-14) claims 1-6; examples 1-24	1-43
X	DE 195 45 180 A (LIEDTKE PHARMED GMBH) 5 June 1997 (1997-06-05) claims 1-4	1-43
E	WO 02 058688 A (MEYER DOMINIK) 1 August 2002 (2002-08-01) the whole document	1-43

Box I.1

Although claims 40-43 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and based on the alleged effects of the compound or composition.

Box I.2

Claims 1-43 (in part)

The current claims 1-10, 23, 24 and 26-43 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small proportion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to the terms "neurotoxic substance" and "local anaesthetic", and to the substances specified in claims 10-20. Attention is drawn to the fact that the completeness of the search in connection with the terms "neurotoxic substance" and "local anaesthetic" cannot be guaranteed. The same applies to the general terms "pH-reducing substance" (claim 23), "phenol or phenol derivative including analogues, and pharmaceutically acceptable salts" (claim 28), "cresols ... and derivatives thereof" (claim 29), "eugenols and derivatives thereof" (claim 31), "thymols and derivatives thereof" (claim 32), "X-ray contrast medium ... preferably gadolinium-containing, iodine-containing or barium-containing substances" (claim 33), "steriods" (claim 35), "vasoconstrictor" (claim 36), "body-compatible solvent" (claims 37 and 41), and "permeation promoter" (claim 39). In each case, the search was directed to examples or compounds specifically mentioned in the description (see pages 6-9 and the examples).

The current claims 6 and 9 relate to additives characterised in each case by a desirable attribute or property, namely the capacity to reduce the pH of the drug. The claims therefore encompass all substances that have this attribute or property, yet only a limited number of such substances are supported by the description in the manner indicated in PCT Article 5. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the substances in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to sodium bisulphite and potassium bisulphite (see page 5, line 28). The same applies, *mutatis mutandis*, to the process according to claim 43.

The current claims 1-43 relate to a disproportionately large number of possible diseases, of which only a small proportion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to the terms "joint pain", "capsulitis" and "bursa trochanterica" (see the examples). Attention is drawn to the fact that the completeness of the search in connection with the term "joint pain" cannot be guaranteed.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

Information on patent family members

International Application No

PCT/02/00400

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0200172	A	03-01-2002	AU 7021901 A WO 0200172 A2	08-01-2002 03-01-2002
WO 0178760	A	25-10-2001	US 6464986 B1 AU 5154601 A EP 1272207 A2 WO 0178760 A2 US 2002176872 A1	15-10-2002 30-10-2001 08-01-2003 25-10-2001 28-11-2002
WO 9901114	A	14-01-1999	AU 739384 B2 AU 8476598 A BR 9815499 A EP 1009390 A1 JP 2000511941 T NO 992373 A WO 9901114 A1 US 6248345 B1 US 2002054915 A1	11-10-2001 25-01-1999 02-01-2001 21-06-2000 12-09-2000 22-02-2000 14-01-1999 19-06-2001 09-05-2002
WO 0061152	A	19-10-2000	AU 4322200 A EP 1176967 A1 JP 2002541203 T WO 0061152 A1	14-11-2000 06-02-2002 03-12-2002 19-10-2000
WO 0102015	A	11-01-2001	US 6368618 B1 AU 4209400 A WO 0102015 A1	09-04-2002 22-01-2001 11-01-2001
US 3368937	A	13-02-1968	NONE	
US 4851442	A	25-07-1989	US 4898884 A US 5032613 A	06-02-1990 16-07-1991
US 4657764	A	14-04-1987	US 4464357 A DE 3419686 A1 US 4532131 A CA 1239095 A1 ZA 8403997 A	07-08-1984 29-11-1984 30-07-1985 12-07-1988 24-12-1984
DE 19545180	A	05-06-1997	DE 19545180 A1	05-06-1997
WO 02058688	A	01-08-2002	WO 02058688 A1	01-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/C/00400

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/05 A61K31/165 A61K31/167 A61K31/245 A61K31/445
 A61K33/04 A61P19/02 //(A61K31/445, 31:245)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 00172 A (SANDERS IRA) 3. Januar 2002 (2002-01-03) Seite 12, Zeile 20; Anspruch 1; Beispiel 36 Seite 26, Zeile 17	1-43
X	WO 01 78760 A (CUI MINGLEI ; AOKI KEI ROGER (US); JENKINS STEPHEN (US); ALLERGAN S) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 1, Zeile 10 - Zeile 15; Beispiel 7 Seite 35, Zeile 10-26 -/-	1-43

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Blott, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/02/00400

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CRUWYS S C ET AL: "SENSORY DENERVATION WITH CAPSAICIN ATTENUATES INFLAMMATION AND NOCICEPTION IN ARTHRITIC RATS" NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE, Bd. 193, Nr. 3, 1995, Seiten 205-207, XP001013442 ISSN: 0304-3940 Zusammenfassung	1-43
X	WO 99 01114 A (EURO CELTIQUE SA ;DONIGI GALE DONNA (US); CHASIN MARK (US); GOLDEN) 14. Januar 1999 (1999-01-14) Seite 6, Zeile 25 -Seite 7, Zeile 30; Ansprüche 1,8,15,18	1-43
X	WO 00 61152 A (BRANDSSON SVEINBJOERN ;HEDNER THOMAS (SE); HEL AB (SE); KARLSSON J) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Ansprüche 1-21	1-43
X	WO 01 02015 A (UNIV GEORGIA RES FOUNDATION IN) 11. Januar 2001 (2001-01-11) Seite 10, Zeile 7 - Zeile 11; Ansprüche 1-71; Beispiele 6-8,13,18	1-43
X	US 3 368 937 A (MACEK THOMAS J ET AL) 13. Februar 1968 (1968-02-13) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 40; Ansprüche 1-12; Beispiele 8-10	1-43
X	US 4 851 442 A (WATSON W KEITH R) 25. Juli 1989 (1989-07-25) Ansprüche 1-6	1-43
X	CALVILLO O ET AL: "NEUROAUGMENTATION IN THE MANAGEMENT OF SACROILIAC JOINT PAIN REPORT OF TWO CASES" SPINE, PHILADELPHIA, PA, US, Bd. 23, Nr. 9, 1. Mai 1998 (1998-05-01), Seiten 1069-1072, XP001013345 das ganze Dokument	1-43
X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; ULSETH E.: "Nerve blocks for chronic pain." retrieved from STN Database accession no. 79200943 XP002232748 Zusammenfassung & TIDSSKRIFT FOR DEN NORSKE LAEGEFORENING, (1979) 19-21/- (930-932+955). CODEN: TNLAAH,	1-43

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/02/00400

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 657 764 A (ARIAS-ALVAREZ ANTONIO J) 14. April 1987 (1987-04-14) Ansprüche 1-6; Beispiele 1-24 ----	1-43
X	DE 195 45 180 A (LIEDTKE PHARMED GMBH) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Ansprüche 1-4 ----	1-43
E	WO 02 058688 A (MEYER DOMINIK) 1. August 2002 (2002-08-01) das ganze Dokument -----	1-43

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH 02/00400

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl die Ansprüche 40-43 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-43(part)
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-43(part)

Die geltenden Patentansprüche 1-10, 23,24,26-43 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Begriffe "neurotoxische Substanz" und "Lokalanästhetikum" sowie die in den Ansprüchen 10-20 genannten Substanzen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Vollständigkeit der Recherche für die Begriffe "neurotoxische Substanz" und "Lokalanästhetikum" nicht gewährleistet werden kann. Gleiches gilt sinngemäss für die allgemein gefassten Begriffe "pH senkende Substanz" (Anspruch 23), "Phenol oder Phenolderivat einschliesslich von Analogen, und pharmakologisch akzeptablen Salze" (Anspruch 28), "Kresole ...und ihre Derivate" (Anspruch 29), "Eugenole und seine Derivate" (Anspruch 31), "Thymole und seine Derivate" (Anspruch 32), "Röntgenkontrastmittel, ...vorzugsweise gadoliniumhaltige, iodhaltige oder bariumhaltige Substanzen" (Anspruch 33), "Steroide" (Anspruch 35), "Vasokonstriktor" (Anspruch 36), "körpervertägliches Lösungsmittel" (Anspruch 37,41), "Permeationsförderer" (Anspruch 39). Es wurden jeweils die in der Beschreibung konkret genannten Beispiele, bzw. Verbindungen recherchiert (s. S. 6-9 und Beispiele).

Die geltenden Patentansprüche 6, 9 beziehen sich auf ein Zusatzstoff, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich der Senkung des pH-Wertes des (Arznei-)Mittels. Die Patentansprüche umfassen daher alle Stoffe, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, den Stoff über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend Natrium- und Kaliumbisulfit (s. S. 5, Z. 28).

Gleiches gilt sinngemäss für das Verfahren im Anspruch 43.

Die geltenden Patentansprüche 1-43 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Krankheiten, von denen sich nur

ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Begriffe "Gelenkschmerz", "Kapsulitis", "Bursa trochanterica" (s. Beispiele). Es wird darauf hingewiesen, dass die Vollständigkeit der Recherche für den Begriff "Gelenkschmerz" nicht gewährleistet werden kann.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0200172	A	03-01-2002	AU 7021901 A WO 0200172 A2	08-01-2002 03-01-2002
WO 0178760	A	25-10-2001	US 6464986 B1 AU 5154601 A EP 1272207 A2 WO 0178760 A2 US 2002176872 A1	15-10-2002 30-10-2001 08-01-2003 25-10-2001 28-11-2002
WO 9901114	A	14-01-1999	AU 739384 B2 AU 8476598 A BR 9815499 A EP 1009390 A1 JP 2000511941 T NO 992373 A WO 9901114 A1 US 6248345 B1 US 2002054915 A1	11-10-2001 25-01-1999 02-01-2001 21-06-2000 12-09-2000 22-02-2000 14-01-1999 19-06-2001 09-05-2002
WO 0061152	A	19-10-2000	AU 4322200 A EP 1176967 A1 JP 2002541203 T WO 0061152 A1	14-11-2000 06-02-2002 03-12-2002 19-10-2000
WO 0102015	A	11-01-2001	US 6368618 B1 AU 4209400 A WO 0102015 A1	09-04-2002 22-01-2001 11-01-2001
US 3368937	A	13-02-1968	KEINE	
US 4851442	A	25-07-1989	US 4898884 A US 5032613 A	06-02-1990 16-07-1991
US 4657764	A	14-04-1987	US 4464357 A DE 3419686 A1 US 4532131 A CA 1239095 A1 ZA 8403997 A	07-08-1984 29-11-1984 30-07-1985 12-07-1988 24-12-1984
DE 19545180	A	05-06-1997	DE 19545180 A1	05-06-1997
WO 02058688	A	01-08-2002	WO 02058688 A1	01-08-2002

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009064 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/05,
31/165, 31/167, 31/245, 31/445, 33/04, A61P 19/02 //
(A61K 31/445, 31:245)

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2002/000400

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juli 2002 (19.07.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): MESTEX AG [CH/CH]; c/o Dr. Dominik Meyer,
Bellerivestrasse 49, CH-8008 Zürich (CH).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEYER, Dominik
[CH/CH]; Bellerivestrasse 49, CH-8008 Zürich (CH).

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 24. Februar 2005

(74) Anwalt: LUSUARDI, Werther; Dr. Lusuardi AG,
Kreuzbühlstrasse 8, CH-8008 Zürich (CH).

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 08/2005 vom 24. Februar 2005,
Section II

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF NEUROTOXIC SUBSTANCES FOR THE PRODUCTION OF A MEANS FOR THE TREATMENT OF JOINT PAIN AND METHOD FOR APPLICATION OF SAID MEANS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NEUROTOXISCHEN SUBSTANZEN FÜR DIE HERSTELLUNG EINES MITTELS ZUR BEHANDLUNG VON GELENKSCHMERZEN UND VERFAHREN ZUR APPLIKATION DIESES MITTELS

(57) Abstract: The invention relates to the use of neurotoxic substances which have a toxic effect, particularly for the axons and nociceptive nerve endings and to the production of a means for the treatment of joint pain.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von neurotoxischen Substanzen, welche insbesondere für das Axon und die nociceptiven Nervenendigungen toxisch wirken, für die Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Gelenkschmerzen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.